

Optimización del tratamiento trombolítico en el infarto agudo de miocardio: papel de los nuevos fármacos fibrinoselectivos y de la asociación con los nuevos antitrombóticos

Marta Sitges, Xavier Bosch y Amadeo Betriu

Institut de Malalties Cardiovasculars. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona.

angioplastia/ antiagregantes plaquetarios/ anticoagulantes/ enfermedad coronaria/ fibrinolíticos/ infarto de miocardio/ mortalidad/ reperfusión miocárdica/ terapia combinada

A pesar de que el tratamiento fibrinolítico ha mejorado de forma importante el pronóstico de los pacientes con un infarto agudo de miocardio, la mortalidad sigue siendo elevada, se continúa excluyendo a demasiados pacientes con contraindicaciones relativas y, todavía, se administra este tratamiento demasiado tarde. Además, la mayoría de los pacientes no obtienen una reperfusión óptima debido a que en algunos casos el tratamiento fracasa en abrir la arteria ocluida, en otros no se consigue un flujo coronario normal o, aunque se consiga en los vasos epicárdicos, no se obtiene en la microcirculación coronaria. Por último, la incidencia de reoclusión es todavía alta.

Las estrategias a utilizar para mejorar los resultados de la trombólisis deben incluir su administración precoz a la mayoría de los pacientes con infarto, así como la investigación de nuevos fármacos trombolíticos más potentes y fibrinoespecíficos que, junto con nuevos anticoagulantes, como la hirudina y el hirulog, y antiagregantes, como los inhibidores de las glucoproteínas IIb-IIIa plaquetarias, permitan mejorar la tasa y rapidez de la reperfusión, normalizar el flujo coronario y limitar el daño por reperfusión.

OPTIMIZING THROMBOLYTIC TREATMENT IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION. ROLE OF NEW AGENTS AND THEIR ASSOCIATION WITH NEW ANTITHROMBOTIC THERAPIES

Although reperfusion therapy is well recognized as the mainstay of treatment of acute myocardial infarction, mortality of myocardial infarction is still high, thrombolytic treatment remains underutilized and, usually, applied too late. Additionally, most of the patients do not experience optimal reperfusion because of the suboptimal flow rate in the infarct-related artery, abnormal microvascular flow, and reocclusion of the infarct-related artery. Strategies to enhance the results of reperfusion therapy include, expanding the population of potential candidates, earlier treatment, and newer methods to improve infarct-related artery flow rates. In this sense, new thrombolytic agents, and combination therapies with or without addition of more potent and specific new antithrombotic agents are being extensively investigated. Also, it is important to promote studies of ancillary treatments to reduce reperfusion injury, which may be one cause of decreased microvascular flow. Although aspirin and heparin have been the conventionally used agents for inhibiting thrombin and platelet function, newer agents such as hirudin or hirulog and inhibitors of the platelet glycoprotein IIb-IIIa receptors are becoming available, and their clinical application will increase in the future.

(*Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 178-191)

Trabajo realizado en parte con una ayuda FIS n.º 94/1008.

Correspondencia: Dr. X. Bosch.
Institut de Malalties Cardiovasculars. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona.

E-mail: xbosch@medicina.ub.es

INTRODUCCIÓN

Desde que se reconoció el papel crucial de la trombólisis en la fisiopatología del infarto agudo de miocardio (IAM)¹, se ha demostrado que la reperfusión precoz de la arteria ocluida conlleva una disminución en el tamaño del infarto, una mejor función ventricular y

una reducción en la morbimortalidad². Al comprobarse que la administración temprana de agentes trombolíticos era capaz de recanalizar las arterias coronarias ocluidas³, se propició el desarrollo y uso del tratamiento trombolítico en el IAM. A pesar de que el uso de este tratamiento ha llevado a una importante mejoría en la supervivencia de los pacientes, la mortalidad sigue siendo elevada. Además, el beneficio global del tratamiento trombolítico en el IAM está limitado de forma importante por la todavía alta exclusión de pacientes, así como por la eficacia limitada y los efectos colaterales de los fármacos actualmente disponibles. Por tanto, es necesario desarrollar nuevas estrategias de tratamiento para aumentar la eficacia de la trombólisis en el IAM.

EFICACIA DEL TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO

Múltiples estudios en los que se han incluido miles de pacientes han demostrado el efecto beneficioso del tratamiento trombolítico sobre la supervivencia de los pacientes con IAM. El estudio GISSI⁴ aleatorizó a 11.806 pacientes con IAM a recibir o no tratamiento con estreptocinasa, observándose un descenso alrededor del 23% en la mortalidad intrahospitalaria en el grupo de pacientes que recibieron el trombolítico, siendo esta reducción de hasta el 50% en los pacientes tratados en la primera hora de evolución de los síntomas; este efecto beneficioso se mantuvo en el seguimiento a 1 año. En el ISIS-2⁵ se aleatorizaron 17.187 pacientes con IAM, observándose también una reducción del 40% en la mortalidad a las 5 semanas en el grupo tratado con estreptocinasa y ácido acetilsalicílico (AAS) comparado con el grupo control.

El mayor beneficio sobre la mortalidad de la administración de una pauta acelerada de rt-PA en relación a la estreptocinasa se demostró en el estudio GUSTO-1⁶. Además, en el subestudio angiográfico de este ensayo⁷, se demostró que la permeabilidad de la arteria causante del infarto (valorada como flujos TIMI 2 y 3) fue del 59% en los grupos tratado con estreptocinasa y del 81% en el grupo que recibió una pauta acelerada de rt-PA. Uno de los hallazgos más importantes de este estudio fue que la función ventricular y la supervivencia eran paralelas a la tasa de permeabilidad y a la calidad del flujo coronario a los 90 min. Así, la fracción de eyección media fue del 55% en los pacientes con flujo TIMI 1, del 56% en aquellos con un TIMI 2 y del 62% con TIMI 3, mientras que la mortalidad fue del 8,9, del 7,4 y del 4,4% en cada grupo, respectivamente.

LIMITACIONES DEL TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO (tabla 1)

La trombólisis constituye actualmente la base del tratamiento del IAM⁸. Sin embargo, a pesar de que se

TABLA 1
Limitaciones del tratamiento trombolítico

Infrautilización
Retraso en su administración
Reperusión subóptima
No se consigue en > 20% de los pacientes
Tiempo excesivo en conseguir la reperusión: > 60 min
Flujo coronario TIMI III a los 90 min en sólo el 50%
Fenómeno de no reflujo
Reoclusión coronaria
Complicaciones hemorrágicas

administra a más de 500.000 pacientes cada año en todo el mundo, al menos el doble de enfermos podrían beneficiarse de este tratamiento. Así, en pacientes con edades inferiores a 65 años, la tasa de uso del tratamiento trombolítico varía entre el 40 y el 50%, mientras que en los mayores de 65 años, la tasa está por debajo del 20%⁹. Los pacientes que no son candidatos a trombólisis por contraindicaciones, por horas de evolución o por ECG no diagnósticos, tienen una mortalidad a corto plazo elevada (19-24%)^{10,11}. Así pues, la infrautilización de la trombólisis en el IAM constituye su primera limitación. En España, datos del estudio PRIAMHO indican que reciben trombolíticos el 41% de los pacientes ingresados en los hospitales por un IAM¹².

El retraso en recibir el tratamiento continúa siendo demasiado elevado. En España es de unas 3 h, siendo el retraso intrahospitalario de 40 min¹³. Esto es tanto o más importante si consideramos que se estima que se salvan 35 vidas por 1.000 pacientes tratados cuando se administran trombolíticos en la primera hora de evolución de los síntomas, y alrededor de 16 vidas por 1.000 pacientes tratados si se administra entre las 7 y 12 h después del inicio de los síntomas⁹. Por otro lado, pese a la reducción en la mortalidad alcanzada con el uso de agentes trombolíticos, la mortalidad de los pacientes con IAM sigue siendo alta.

Lincoff y Topol definieron la reperusión óptima como la permeabilidad persistente de la arteria responsable del infarto, con un flujo normal tanto en la arteria epicárdica como en la microcirculación, con ausencia de reoclusión precoz o tardía después del tratamiento trombolítico¹⁴. Conseguir una reperusión precoz, eficaz y duradera, son los objetivos a perseguir para preservar la función ventricular y mejorar el pronóstico del IAM. A pesar del indiscutible beneficio de la trombólisis en el IAM, la reperusión óptima según esta definición no se alcanza en la gran mayoría de pacientes (fig. 1). Los datos del subestudio angiográfico GUSTO⁷ demostraron que con el régimen actual de rt-PA, la permeabilidad angiográfica de la arteria responsable del infarto era del 81% a los 90 min; por tanto, la reperusión fue ineficaz en un 20% de

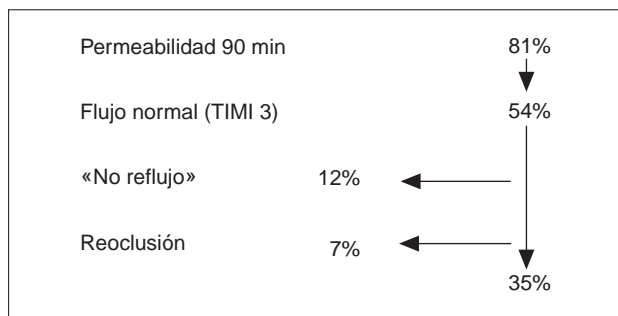


Fig. 1. Porcentaje de pacientes con infarto agudo de miocardio que, tras ser tratados con trombolíticos, alcanzan una reperfusión óptima. Datos estimados a partir del estudio GUSTO-I⁷. Se puede asumir que un 23% de los pacientes con flujo TIMI 3 presentan fenómeno de no reflujo¹⁷ y un 13% presentan reoclusión. Una estimación más optimista que asumiera que en los casos de TIMI 3 el fenómeno de no reflujo se produce sólo en un 12% de los casos y la reoclusión ocurre en un 7%, daría como resultado que sólo un 35% de los pacientes tratados alcanzan una reperfusión óptima.

pacientes. Además, en la mayoría de pacientes se tardan más de 60 min en conseguir la reperfusión. Por otro lado, en este mismo estudio, la presencia de un flujo normal TIMI 3 en la arteria responsable del infarto ocurrió sólo en el 54% de los casos; este hecho es importante dada la demostrada asociación entre la presencia de un flujo TIMI 3 en la arteria responsable del infarto y la reducción de la mortalidad^{7,15,16}. Por tanto, incluso con el mejor tratamiento trombolítico, en aproximadamente la mitad de los pacientes no se alcanzan flujos normales TIMI 3 en la arteria responsable del infarto.

Además, también se ha demostrado que en presencia de una arteria reperfundida, la ecocardiografía de contraste demuestra la existencia de un flujo anormal en la microcirculación, en un 23% de los pacientes (fenómeno de «no reflujo») y esto se correlaciona con una peor recuperación funcional del miocardio¹⁷. Finalmente, la reoclusión de la arteria responsable del infarto puede ocurrir entre las primeras horas o días después de una reperfusión eficaz en un 5-13% de los pacientes. En el subestudio angiográfico del ensayo GUSTO I⁷, los pacientes tratados con rt-PA presentaron reoclusión en un 5,9% de los casos. La oclusión tardía puede ser de hasta el 30%¹⁸. La mortalidad de los pacientes con reoclusión es superior que en los que no tienen reoclusión: el 11 frente al 4,5% ($p = 0,001$)¹⁹. Por tanto, según estos criterios quizá sólo una tercera parte de los pacientes que actualmente son tratados con trombolíticos reciben una terapia de reperfusión óptima^{14,20} (fig. 1).

Por último, el tratamiento trombolítico no está libre de complicaciones, básicamente la hemorragia. En estudios no invasivos la tasa de hemorragia grave es del 2-5% y de hasta el 20% en estudios invasivos, generalmente en el punto de punción^{8,9}. La más grave, la

hemorragia intracraneal, tiene una incidencia entre el 0,3 y el 1,5%, dependiendo del trombolítico utilizado y de las características del paciente^{8,9}.

ALTERNATIVAS A LA TROMBÓLISIS ACTUAL: ANGIOPLASTIA DIRECTA

Debido a estas limitaciones del tratamiento trombolítico, la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) ha surgido como una alternativa de reperfusión en el IAM. La alta tasa de permeabilidad precoz (90-95%) y de flujo TIMI 3 demostrados con la ACTP^{21,22}, la drástica reducción en la incidencia de hemorragia intracraneal, la posibilidad de conocer la anatomía coronaria del paciente desde el primer momento y el acortamiento de la estancia hospitalaria, han hecho que la ACTP se plantee como el potencial tratamiento de elección en el IAM. Sin embargo, los estudios realizados en pacientes con IAM para comparar trombolíticos y ACTP primaria no demuestran resultados definitivos en cuanto a un mayor beneficio de la ACTP sobre mortalidad, isquemia recurrente y función; además, todos ellos son estudios con pocos pacientes ($n < 3.000$) si los comparamos con los grandes estudios realizados con trombolíticos que incluían hasta 40.000 pacientes. En segundo lugar, la ACTP es una técnica cara y no disponible en la gran mayoría de centros hospitalarios donde se tratan pacientes con IAM; de hecho, se calcula que menos de un 20% de los hospitales en los EE.UU. y de un 10% en Europa disponen de equipos para realizar ACTP y menos aún si se trata de ACTP urgente²³. Un estudio reciente con 3.145 pacientes no demostró beneficio en cuanto a mortalidad cuando se comparaba el uso de trombolítico (rt-PA, estreptocinasa o prourocinasa) con la ACTP²⁴. Finalmente, para justificar el uso de la ACTP como tratamiento en el IAM, el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la dilatación debe encontrarse entre 60 y 90 min como máximo⁸, hecho que se consigue en pocos centros; en cambio, el tratamiento trombolítico puede ser administrado en cuanto el paciente llega al hospital o incluso antes. Así, en el reciente estudio GUSTO Iib²⁵, se aleatorizaron 1.138 pacientes a tratamiento con angioplastia directa frente a rt-PA. El retraso intrahospitalario en iniciar el tratamiento fue de 1 h y 54 min con la ACTP (hinchado del balón) y de 72 min con el rt-PA. A los 30 días, la incidencia de muerte, reinfarto o accidente cerebrovascular invalidante fue del 9,6% con la ACTP frente a 13,6% con rt-PA ($p = 0,03$). Sin embargo, a los 6 meses de seguimiento la incidencia de complicaciones fue del 14,1% frente al 16,1% (NS), habiéndose perdido, pues, cerca de la mitad del beneficio inicial conseguido con la ACTP directa (tabla 2).

Así pues, tanto el trombolítico como la ACTP son métodos eficaces en restablecer el flujo coronario en

TABLA 2
Resultados del estudio GUSTO II-b²⁵

	ACTP	rt-PA	p
Tiempos de actuación (h)			
Ingreso hospital	1,9	1,8	NS
Inicio del tratamiento	3,8	3,0	< 0,05
Resultados 6 meses post-IAM (%)			
Mortalidad	7,8	8,4	NS
Reinfarto	6,7	7,8	NS
Mortalidad o reinfarto	13,3	14,8	NS
Mortalidad, reinfarto o accidente cerebrovascular invalidante	13,3	15,7	NS

pacientes con IAM y las tasas de supervivencia parecen similares con ambos tratamientos; por ello, el tratamiento de elección debe ser el que pueda aplicarse con mayor rapidez, seguridad y experiencia. Para la mayoría de pacientes y de centros, éste continúa siendo la trombólisis. De ahí el interés en intentar optimizar el tratamiento trombolítico actual.

¿CÓMO MEJORAR LA TROMBÓLISIS ACTUAL?

Varias estrategias pueden ayudar a mejorar los resultados actuales del tratamiento trombolítico:

1. En primer lugar, combatir su primera limitación que es su infrautilización, intentando ampliar el número de pacientes susceptibles de tratamiento trombolítico.
2. Disminuir el retraso en la administración del tratamiento trombolítico.
3. Desarrollar nuevos trombolíticos o nuevos regímenes que consigan una reperfusión más rápida y completa.
4. Prevenir la reoclusión, optimizando el tratamiento antitrombótico o antiplaquetario con nuevos fármacos y combinaciones.
5. Disminuir la incidencia del fenómeno de «no flujo» y el daño por reperfusión.

En esta revisión, por razones de espacio, nos centraremos especialmente en los nuevos fármacos que se están investigando actualmente y resumiremos brevemente los demás puntos.

EXTENDER EL USO DE LA TROMBÓLISIS

El tratamiento trombolítico continúa siendo infrautilizado por diversas razones. Por un lado, los pacientes buscan atención médica demasiado tarde y por otra se continúa excluyendo a demasiados pacientes por motivos de edad, diabetes mellitus (por la posible retinopatía), bloqueo de rama izquierda, antecedente de acci-

dente cerebrovascular, cirugía previa en el último mes, hipertensión arterial o tras breves maniobras de reanimación cardiopulmonar. Aunque en algunos casos no debe administrarse un trombolítico a pacientes con estas características, hay que recalcar que actualmente la edad no es una contraindicación para la administración de trombolítico, y precisamente podrían ser las personas ancianas las que más se beneficien de este tratamiento en cuanto a mortalidad. Por otro lado, la única contraindicación absoluta para el tratamiento trombolítico es la hemorragia activa; las otras contraindicaciones relativas deben valorarse en cada situación con el riesgo de mortalidad sin tratamiento trombolítico y, en todo caso, considerar siempre la reperfusión mediante angioplastia directa. Finalmente, varios estudios demuestran que el tratamiento trombolítico administrado entre las 6 y 12 h desde el inicio de los síntomas en el IAM puede ser beneficioso, sobre todo en los IAM extensos^{26,27}.

ADMINISTRACIÓN PRECOZ

Se calcula que por cada hora de reducción en el tiempo de administración de un trombolítico disminuye un 1% la tasa de mortalidad absoluta²⁸. Sin embargo, esta reducción de la mortalidad en función del tiempo transcurrido no es lineal. Así, cuando el trombolítico se administra en las primeras 2 h, por cada hora que se ahorra se salvan 23 vidas por cada 1.000 pacientes tratados. Entre las horas 3 y 6, esto sólo supone 2 o 3 vidas y entre las 6 y 12 h, sólo 1 vida por hora. Así pues, todos nuestros esfuerzos tienen que concentrarse en incluir el mayor número de pacientes en ese período de tratamiento precoz de las primeras 2 h.

El retraso entre el inicio de los síntomas y la administración del trombolítico se compone de tres fases: a) el retraso prehospitalario, por el tiempo que tarda el paciente en decidirse a consultar (1,5-3 h); b) el retraso por el transporte prehospitalario (30-130 min), y c) el retraso intrahospitalario, desde que el paciente llega a urgencias hasta que se le administra el trombolítico, que puede llegar a 60-90 min²⁹.

El tiempo prehospitalario que tarda el paciente en consultar puede disminuirse hasta menos de 1 hora informando mejor al público general sobre los síntomas típicos, las estrategias de tratamiento y la importancia de ahorrar tiempo³⁰. El retraso intrahospitalario puede reducirse hasta 15-30 min, estableciendo unidades específicas con equipamiento adecuado y personal entrenado^{8,28,31}.

La trombólisis extrahospitalaria también ha demostrado ser eficaz en ahorrar tiempo y, por tanto, en reducir la mortalidad³²⁻³⁴. En el estudio GREAT^{32,33}, realizado en un ámbito rural, el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la administración del trombolítico fue inferior en una mediana de 2 h para los pacientes

tratados en su domicilio que para los pacientes tratados en el hospital. La mortalidad a los 3 meses fue del 8% en el grupo tratado en su domicilio comparado con 15,5% en el grupo tratado en el hospital ($p = 0,04$), beneficio que se mantuvo de forma significativa al cabo de un año. En el estudio EMIP³⁴, el retraso entre el inicio de los síntomas y la administración del trombolítico fue una hora inferior para el grupo que recibió APSAC fuera del hospital que para el grupo que lo recibió en el hospital. La mortalidad a los 30 días fue del 9,7% en el primer grupo comparado con 11,1% en el segundo ($p = 0,07$).

La trombólisis prehospitalaria se ha demostrado, pues, eficaz, sobre todo en áreas rurales, donde el transporte al hospital es largo. En las áreas urbanas en las que los tiempos de transporte son teóricamente cortos, acortar los tiempos de retraso intrahospitalario es más importante, menos caro y tiene menos problemas logísticos que la trombólisis prehospitalaria. Así pues, el primer esfuerzo para mejorar la eficacia del tratamiento trombolítico consiste en mejorar los tiempos intrahospitalarios, y quizás en las áreas rurales, aplicar la estrategia de la trombólisis prehospitalaria.

REPERFUSIÓN PRECOZ Y COMPLETA: NUEVOS TROMBOLÍTICOS

Nuevas pautas de tratamiento

La importancia de obtener un flujo normal (TIMI 3) en la arteria responsable del infarto lo antes posible ha quedado demostrada en diversos estudios³⁵. Dadas las limitaciones de los trombolíticos actuales, se ha intentado mejorar la eficacia de éstos de diferentes modos: nuevos regímenes de administración, nuevos agentes trombolíticos y nuevas combinaciones de trombolíticos.

La actividad de trombina y la generación de trombina, medida por las concentraciones plasmáticas de trombina-antitrombina (TAT), en los pacientes que reciben t-PA, es inferior cuando el t-PA se administra en forma de bolo, que cuando se hace con una infusión. Por lo tanto, parece existir una menor generación de trombina y una menor actividad de la trombina cuando se acorta el tiempo de infusión del agente trombolítico. En un estudio piloto, se consiguió una tasa de flujo TIMI 3 de más del 85% con la administración de t-PA en dos bolos de 50 mg. Estos resultados impulsaron la realización de un ensayo más amplio en el que se comparó el t-PA de doble bolo con la pauta acelerada de t-PA; el resultado de este ensayo fue menos favorable para el t-PA de doble bolo, obteniéndose un flujo TIMI 3 en el 58% de los pacientes con el doble bolo, frente a un 66% con la pauta acelerada. El estudio CO-BALT³⁶ comparó la administración de una infusión de

TABLA 3
Nuevos trombolíticos

rscu-PA (Saruplase)
Mutantes del activador tisular del plasminógeno
r-PA (Reteplase)
rt-PA-TNK
n-PA (Lanoteplasa)
Activadores del plasminógeno quiméricos: K ₁ K ₂ P _u
Activador del plasminógeno de la saliva del Desmodus
Rotundus:
DSPA alfa-1
DSPA alfa-2
Moléculas híbridas
Estafilocinasa

100 mg en 90 min (con bolo inicial) de rt-PA y de un doble bolo de 50 mg de rt-PA, con un intervalo de 30 min. Sin embargo, el estudio tuvo que suspenderse tras incluir a más de 5.000 pacientes al observarse una mayor mortalidad en el grupo tratado con doble bolo, lo que ha descartado esta pauta de tratamiento.

Nuevos trombolíticos

En el campo de la biología molecular se han desarrollado diferentes estrategias para obtener nuevos agentes trombolíticos (tabla 3).

Rscu-PA (prourocinasa)

Es una cadena simple recombinante de urocinasa más un activador del plasminógeno que se convierte en urocinasa de doble cadena en presencia de plasmina; esta conversión se potencia en presencia de fibrina. Esta molécula de cadena única también tiene propiedades intrínsecas de activación de plasminógeno. Tiene una alta afinidad para el plasminógeno circulante pero es neutralizada por un inhibidor competitivo y la inhibición se revierte en la superficie del trombo en presencia de fibrina. La prourocinasa es menos específica para la fibrina que el TPA, pero es un poco más fibrinoespecífica que la estreptocinasa.

El estudio más importante, hasta el momento, llevado a cabo con la prourocinasa es el ensayo PRIM1, en el que se comparó con la estreptocinasa consiguiéndose una mayor tasa de permeabilidad a los 60 min (el 72 frente al 48%), aunque las diferencias desaparecían a los 90 min. Por lo tanto, parece que la prourocinasa es más efectiva que la estreptocinasa para abrir la arteria de forma precoz. Acaba de concluir un gran ensayo en el que se ha comparado su administración en bolo de 80 mg en 2.400 pacientes con el objetivo de demostrar una equivalencia clínica con el t-PA sobre un parámetro final combinado de muerte, ictus incapacitante, reinfarcto, hemorragia y clase funcional.

TABLA 4
Resultados de los últimos estudios clínicos realizados utilizando nuevos trombolíticos

Estudio	Trombolíticos	Permeabilidad	TIMI 3	Mortalidad
RAPID-1 ⁴¹	r-PA/rt-PA	85 frente al 78%	63 frente al 49%	
RAPID-2 ⁴²	r-PA/rt-PA acelerado	83 frente al 73%	60 frente al 45%	
INJECT ⁴³	r-PA/SK			9 frente al 9,5%
GUSTO III	r-PA/rt-PA acelerado			7,43 frente al 7,22%
TIMI 10a ⁴⁵	TNK-tPA	81-89%	57-64%	
INTIME ⁴⁶	n-PA/t-PA	80%	47 frente al 37%	
Vanderschueren ⁵⁵	Estafilocinasa/rt-PA	80%	50-74 frente al 58%	

Mutantes del activador tisular del plasminógeno

Existen más de 1.000 variantes de t-PA. Las mejor estudiadas hasta el momento y que parecen más prometedoras son el r-PA y el TNK-t-PA.

Reteplasa (r-PA)

El activador del plasminógeno recombinante, o reteplasa (r-PA), es un mutante del rt-PA que se obtiene por delección de 3 dominios de este último. Los tres dominios de los que no dispone el r-PA respecto al rt-PA son los encargados, en parte, de la unión a la fibrina y de la unión a los receptores hepáticos para su aclaramiento. La delección de estas partes de la molécula del rt-PA contribuye a que el r-PA tenga una vida media más larga: 13-16 min comparado con los 3-6 min del rt-PA^{37,38}. Con ello se consigue mantener mejores valores terapéuticos, a juzgar por una mayor concentración plasmática, y puede administrarse en bolo. Por otro lado, la falta de la región con alta afinidad por la fibrina condiciona que la afinidad del r-PA por la fibrina sea el 30% de la que tiene el rt-PA. Aunque esto pueda parecer perjudicial, una afinidad muy grande por la fibrina puede hacer que se acumulen altas concentraciones de rt-PA en la superficie del trombo de fibrina y que la trombólisis sea más lenta al tener que progresar desde la superficie hasta el interior del trombo. La menor afinidad del r-PA por la fibrina puede hacer que penetre más en el trombo y produzca una lisis más eficaz³⁹. Se ha demostrado que en concentraciones equipotentes, el r-PA y el rt-PA tienen la misma eficacia para lisar trombos; sin embargo, el r-PA es menos eficaz en lisar trombos ricos en plaquetas y antiguos, lo que sugiere que el r-PA preserva más los trombos hemostásicos y, por tanto, puede producir menos hemorragia que el rt-PA⁴⁰. Finalmente, el r-PA tiene muy poca actividad antigénica.

La eficacia y seguridad del r-PA se ha estudiado en cuatro grandes estudios (tabla 4). El RAPID-1⁴¹ fue un estudio de dosificación del r-PA que comparó el r-PA con el t-PA; se incluyeron 606 pacientes con IAM de menos de 6 h de evolución y se distribuyeron en cuatro grupos de tratamiento: t-PA (100 mg administrados en 3 h), r-PA en bolo único de 15 MU, r-PA en doble

bolo de 10 y 5 MU (administrados con una diferencia de 30 min) y r-PA en doble bolo de 10 y 10 MU. El régimen más eficaz fue el de r-PA doble bolo de 10 y 10 MU, que obtuvo una tasa de permeabilidad de la arteria responsable del infarto a los 90 min (TIMI 2 y 3) comparable al t-PA (el 85 frente al 78%) y una permeabilidad al alta hospitalaria significativamente mayor que el t-PA (el 95 frente al 88%, respectivamente). La tasa de flujo TIMI 3 a los 60 y 90 min y al alta fue también significativamente mayor en el grupo de r-PA (doble bolo 10 + 10 MU) respecto al t-PA (el 51 frente al 33%; $p = 0,009$; el 63 frente al 49%; $p = 0,019$, y el 88 frente al 71%; $p < 0,001$, respectivamente). Todo este beneficio no se asoció a un incremento en las complicaciones hemorrágicas o a acontecimientos clínicos adversos.

El RAPID-2⁴² fue un estudio que comparó el r-PA (doble bolo de 10 + 10 MU, administrados en 30 min) y la pauta de rt-PA acelerado (15 mg en bolo, 0,75 mg/kg en 30 min seguido de 0,5 mg/kg en 1 h). Ciento sesenta y nueve pacientes con IAM de menos de 12 h de evolución recibieron r-PA y 155 rt-PA. A los 60 y 90 min, la permeabilidad de la arteria responsable del infarto y la tasa de flujo TIMI 3 fueron significativamente mayores en el grupo tratado con r-PA. En concreto, la permeabilidad a los 90 min en el grupo de r-PA fue del 83 frente al 73% en el grupo de rt-PA acelerado, y la tasa de flujo TIMI 3 del 60 frente al 45%, respectivamente ($p = 0,011$). Las complicaciones hemorrágicas fueron poco frecuentes en ambos grupos, siendo la incidencia de hemorragia intracraneal del 1,2% en el grupo de r-PA y del 1,9% en el de rt-PA. La mortalidad a los 30 días en ambos grupos no presentó diferencias significativas.

El estudio INJECT⁴³ evaluó al r-PA frente a estreptocinasa en un estudio de equivalencia que incluyó a 6.010 pacientes con IAM. Los resultados demostraron que el r-PA era tan efectivo en reducir la mortalidad como la estreptocinasa (el 9 frente al 9,5%), pero el estudio no tenía suficiente poder estadístico para detectar una posible superioridad de uno u otro en reducir la mortalidad. La incidencia de complicaciones hemorrágicas fue similar en ambos grupos.

En el estudio GUSTO III se ha evaluado el r-PA y el rt-PA en 15.063 pacientes, siendo el objetivo primario demostrar una disminución de mortalidad del 18% con el r-PA en relación con el t-PA. En los resultados, sin embargo, se observó una equivalencia de ambas pautas de tratamiento sobre la mortalidad, que fue del 7,43% con t-PA y del 7,22% con r-PA (NS).

TNK-tPA

Es una molécula parecida al t-PA, pero que tiene sustituciones de aminoácidos en 3 lugares (T: treonina por asparagina; N: asparagina por glutamina; K: lisina e histidina, y 2 argininas por 4 alaninas). Estas sustituciones le confieren una vida media más larga, mayor fibrinoespecificidad, mayor resistencia a la inhibición por parte del PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno 1) y mayor actividad en los coágulos ricos en plaquetas⁴⁴. La sustitución por 4 alaninas en el centro catalítico confiere al TNK-tPA un aumento en la fibrinoespecificidad y lo hace hasta 80 veces más resistente a la inhibición por el PAI-1.

El estudio TIMI 10A⁴⁵ es un estudio de dosificación que ha evaluado la seguridad, farmacocinética y eficacia angiográfica del TNK-tPA en 113 pacientes con IAM. La mayor vida media del TNK-tPA permite su administración en un bolo único. Se administraron 8 dosis diferentes de TNK-tPA en un bolo único (de 5 a 50 mg). El aclaramiento plasmático fue aproximadamente una tercera parte que el del tPA. El tiempo de vida media plasmático fue de 11-20 min para el TNK-tPA, mientras que para el tPA se ha descrito de 3,5 min. La administración de un bolo único en 5-10 s de TNK-tPA consiguió concentraciones plasmáticas similares a las de la infusión de 90 min de tPA. En este estudio, se observó que el TNK-tPA tiene poco efecto en la coagulación sistémica: las concentraciones de fibrinógeno, plasminógeno y alfa-2-antiplasmina disminuyeron mucho menos con el TNK-tPA que con el rt-PA. Se confirmó así la alta fibrinoespecificidad del TNK-tPA, aunque queda todavía por determinar si ésta se traduce en una trombólisis más eficaz o en una disminución de incidencia de hemorragia intracraneal. Se observó una incidencia de hemorragia aproximadamente del 6%, relativamente baja comparada con algunos estudios angiográficos realizados con rt-PA acelerado, en los que llegaba al 11-23%; ninguno de los 113 pacientes estudiados presentó una hemorragia intracraneal. Tampoco se detectaron reacciones alérgicas. La permeabilidad (TIMI 2 y 3) a los 90 min fue del 81-89% en los grupos de dosis más altas de TNK-tPA, y la presencia de flujo TIMI 3 del 57-64%, cifras comparables con las obtenidas con rt-PA o con r-PA. En las dosis de 30 y 50 mg, ya a los 60 min, la permeabilidad era casi como la obtenida a los 90 min, si bien los índices de TIMI 3 eran menores a los 60 que a los 90 min. Los resultados de este estudio piloto son pro-

metedores, pero aún es necesario esperar el resultado de estudios que se están llevando a cabo, como el estudio ASSENT-2, en los que se comparan el TNK-tPA y el rt-PA.

Lanoteplasa (n-PA)

Es un mutante del t-PA del que se han eliminado dos dominios y sustituido la asparagina por una glutamina en la posición 117. Con ello se consigue una alta especificidad para la fibrina y una vida media plasmática muy larga (30 min) que permite su administración en bolo único.

Sus efectos clínicos sobre la permeabilidad de la arteria responsable del infarto se estudiaron en el ensayo INTIME-1⁴⁶ en el que se administró a dosis de 15, 30, 60 y 120 kU/kg en bolo y se comparó con el t-PA, consiguiéndose un flujo TIMI 3 en el 24, el 30, el 44 y el 47% para las cuatro dosis de n-PA, respectivamente, frente a un 37% con t-PA.

DSPA, alfa-1 y alfa-2

Son dos activadores del plasminógeno de alto peso molecular procedentes de saliva del murciélago *Desmodus rotundus*, que carecen, a diferencia del t-PA, de una región con baja afinidad para la fibrina y del lugar de anclaje de la plasmina para la conversión en la forma bicatenaria⁴⁷. Uno de ellos, el alfa-1, es más específico para la fibrina que el alfa-2 y los dos pueden producirse por tecnología de ADN recombinante. En datos basados en modelos animales, el DSPA es relativamente resistente al PAI-1, tiene mayor especificidad para la fibrina, produce una menor disminución de alfa-2-antiplasmina que el rt-PA y tiene también un menor aclaramiento plasmático, con una vida media de 190 min, por lo que puede administrarse también en bolo⁴⁸. En un modelo canino con oclusión de las arterias coronarias, se ha observado que con una dosis alta de DSPA en bolo se obtenía una mayor permeabilidad que con una dosis alta de t-PA⁴⁹. Sin embargo, todavía no se ha probado en humanos.

Activadores del plasminógeno quiméricos

Consisten en la unión de porciones de rt-PA y de prourocinasa (RscuPA), con el intento de combinar el efecto de fibrinoespecificidad de ambas moléculas⁴⁹. Uno de ellos presentó una potencia trombolítica muy importante en un modelo animal de trombosis arterial y venosa⁵⁰. Está por ver su efecto en el IAM en humanos.

Anticuerpos monoclonales

Combinados con activadores del plasminógeno, podrían usarse como vectores que lleven el agente tera-

péutico hacia el trombo. Dado que el trombo contiene plaquetas y fibrina, este efecto puede conseguirse usando anticuerpos antiplaquetarios y antifibrina. Ello produciría un aumento en la concentración del activador del plasminógeno en los alrededores del trombo, lo que conllevaría una mayor trombólisis. El uso de estos agentes puede permitir una reducción importante en la dosis total de trombolítico requerida, y consecuentemente, reducir su efecto sistémico. Conjugados de prourocinasa con un anticuerpo antifibrina han demostrado un aclaramiento más lento y mayor potencia que un activador del plasminógeno aislado en estudios experimentales⁵¹; también conjugados de prourocinasa y de anticuerpos dirigidos contra plaquetas activadas han demostrado acelerar la trombólisis y reducir la agregación plaquetaria en modelos experimentales⁵².

Estafilocinasa

Es una proteína de 136 aminoácidos, producidos por algunas cepas de *Staphylococcus aureus*. Puede ser producida por metodología recombinante y es altamente específica para la fibrina. La estafilocinasa, igual que la estreptocinasa, no es una enzima sino que es una proenzima que forma un complejo con el plasminógeno, y activa posteriormente otras moléculas de plasminógeno. Este complejo de plasminógeno estafilocinasa es inactivo y tiene una baja afinidad para el plasminógeno. La activación de este complejo requiere la conversión del plasminógeno en plasmina dentro del complejo, y esto probablemente ocurre por restos de fibrina. La diferencia más importante respecto a la estreptocinasa es que, en ausencia de fibrina, el complejo estafilocinasa-plasminógeno es neutralizado rápidamente por la alfa-2-antiplasmina, lo que impide la activación del plasminógeno. Por el contrario, en presencia de fibrina, no se inhibe por la alfa-2-antiplasmina; por ello, la estafilocinasa tiene una importante acción fibrinoespecífica. En estudios animales se demostró que la estafilocinasa tenía una acción más potente y menor inmunogenicidad y reacciones alérgicas que la estreptocinasa⁵³. Un estudio piloto en pacientes con IAM demostró altas tasas de permeabilidad y de flujo TIMI 3 en la arteria responsable del infarto con el uso de este trombolítico⁵⁴. En otro estudio aleatorizado en 100 pacientes con IAM, la estafilocinasa fue al menos tan potente y significativamente más fibrinoespecífica que el rt-PA; la tasa de permeabilidad fue de un 80% y de flujo TIMI 3 de un 50% con una dosis de 10 mg y del 74% con una dosis de 20 mg⁵⁵ (tabla 4). Como proteína heteróloga que es, la estafilocinasa induce la formación de anticuerpos y resistencia a administraciones repetidas; sin embargo, también se han obtenido nuevas variantes con menor poder antigénico e igual acción trombolítica. Aunque es difícil establecer actualmente el valor clínico de la estafilocinasa en pacientes con IAM, podría tratarse

de un trombolítico potente, muy fibrinoespecífico y seguro⁵⁶.

Combinaciones de trombolíticos

La combinación de un agente fibrinoespecífico, que consiga mejores tasas de permeabilidad precoz, con un agente no fibrinoespecífico, que produce mayores concentraciones de productos anticoagulantes procedentes de la degradación de la fibrina y que, por tanto, disminuye el riesgo de reoclusión, generó diversos estudios que evaluaron combinaciones de fibrinolíticos.

Cuatro estudios evaluaron la asociación de rt-PA y urocinasa⁵⁷⁻⁶⁰ y otros tres evaluaron la combinación de estreptocinasa y rt-PA^{11,61,62}. Las diversas asociaciones no consiguieron una permeabilidad a los 90 min superior al 75%, aunque sí se asociaron a una tasa muy baja de reoclusión⁶³. No obstante, la experiencia alcanzada en el estudio GUSTO-I⁶ con la asociación de rt-PA y estreptocinasa no fue favorable en términos de permeabilidad de la arteria causante del infarto ni en la mortalidad y, en cambio, indujo un mayor número de complicaciones hemorrágicas.

La asociación de rt-PA y pro-urocinasa también se investigó en 101 pacientes con IAM⁶⁴, obteniéndose una tasa de permeabilidad del 77% y un flujo TIMI 3 en el 60% de los pacientes a los 90 min, con tasas de reoclusión muy bajas. Esta combinación fue bien tolerada y las complicaciones hemorrágicas básicamente fueron hematomas relacionados con el punto de punción. Estos resultados favorables podrían deberse a la ausencia de activación paradójica plaquetaria y de la trombina que se observa cuando se usa prourocinasa, a diferencia de cuando se usa estreptocinasa o rt-PA.

TRATAMIENTOS COADYUVANTES

La administración de un tratamiento trombolítico produce una importante activación plaquetaria y un efecto trombótico paradójico^{65,66} que se ha implicado como mayor responsable en la patogenia de la reoclusión y fracaso del trombolítico. De ahí surge la necesidad del uso coadyuvante de un tratamiento antitrombótico durante y después de la trombólisis. Hasta el momento se han utilizado, de forma rutinaria, la heparina y el ácido acetilsalicílico como fármacos adyuvantes a la trombólisis; a pesar de su innegable valor terapéutico, tienen sus limitaciones. La eficacia de la heparina depende de forma crítica de que se consiga un efecto anticoagulante adecuado, con dosis terapéuticas adecuadas; además, la heparina no actúa sobre la trombina ligada a la superficie del trombo ni sobre el factor X⁴⁷. La heparina no es eficaz en reducir la mortalidad cuando se administra con estreptocinasa y es incierto su efecto con rt-PA y ácido acetilsalicílico^{4-6,8,28}. Por otro lado, se conocen unos 100 agonistas de la agregación plaquetaria, y el ácido acetilsalicílico sólo

es capaz de inhibir uno de ellos: el tromboxano A_2 ⁶⁷. Ello ha motivado la investigación de nuevos agentes antitrombóticos y antiplaquetarios que, usados conjuntamente con trombolíticos, puedan ayudar a aumentar la tasa de permeabilidad precoz y a prevenir la reoclusión trombótica.

Antitrombóticos

Dentro de este grupo, los más prometedores son los inhibidores directos de la trombina, que, a diferencia de la heparina, actúan independientemente de la antitrombina III, e inactivan tanto la trombina libre como la ligada a la fibrina. Estos antitrombóticos incluyen la hirudina, y sus derivados sintéticos hirugen e hirulog y una serie de péptidos de bajo peso molecular (PPACK); otros antitrombóticos directos son el argatroban y el efegatran, que compiten con la trombina⁶⁸.

Hirudina

Es el antitrombótico más estudiado. Su eficacia clínica se analizó inicialmente en el estudio TIMI 5, donde se comparó con la heparina en 246 pacientes con IAM a los que también se les administró rt-PA y ácido acetilsalicílico, observándose mayores índices de permeabilidad de la arteria responsable del infarto a las 18-36 h respecto a los que recibieron heparina ($p = 0,002$), pero sin diferencias significativas entre ambos grupos a los 90 min⁶⁹. En otro estudio angiográfico que también evaluó rt-PA con heparina o hirudina, también se obtuvieron resultados similares⁷⁰. En un modelo experimental en perros, la hirudina junto con reteplasa (rPA) fue significativamente más eficaz comparada con heparina y rPA en cuanto a eficacia trombolítica, permeabilidad y prevención de la reoclusión⁷¹.

Recientemente, dos grandes estudios han evaluado la hirudina en el IAM: el GUSTO IIB y el TIMI 9B; las primeras fases de ambos ensayos tuvieron que suspenderse por un exceso de hemorragias en el grupo tratado con hirudina, y posteriormente se reiniciaron con dosis menores. El GUSTO IIB⁷² estudió a más de 4.000 pacientes con IAM y elevación del segmento ST que fueron aleatorizados en un grupo que se trató con heparina y otro con hirudina en perfusión durante 48 h, además de rt-PA o estreptocinasa. A pesar de que se observó una reducción del riesgo de muerte más reinfarto en el grupo tratado con hirudina (el 9,9 frente al 11,3%), las diferencias no fueron significativas. El efecto beneficioso de la hirudina fue máximo en las primeras 24 h, especialmente sobre la incidencia de reinfarto, pero el efecto disminuyó posteriormente. Un subanálisis observó un mayor beneficio entre los pacientes tratados con estreptocinasa e hirudina⁷³. El estudio TIMI 9B⁷⁴ analizó a 3.000 pacientes con IAM tratados con estreptocinasa o rt-PA, que fueron aleato-

rizados en dos grupos: uno recibió heparina y otro hirudina. Tampoco en este estudio se observaron diferencias significativas en cuanto a mortalidad, reinfarto, insuficiencia cardíaca o complicaciones hemorrágicas a los 30 días entre ambos grupos, aunque hubo una tendencia a que disminuyera la incidencia de reinfarto (el 4,6 frente al 5,3%; NS).

Los resultados de estos 2 estudios indican que, aunque la hirudina es más eficaz que la heparina para bloquear la actividad de la trombina, es menos eficaz que aquélla para reducir la generación de trombina. Ello explicaría que al interrumpir la infusión de hirudina ya no se observe ningún efecto sobre la lesión inestable.

Hirulog

Dos estudios han comparado estreptocinasa y heparina con estreptocinasa e hirulog. El primero, con 45 pacientes, demostró mayor tasa de permeabilidad de la arteria responsable del infarto a los 90 min (el 77 frente al 47%) y a los 120 min (el 87 frente al 47%) en el grupo tratado con hirulog y una tendencia favorable sobre los acontecimientos clínicos y las complicaciones hemorrágicas⁷⁵. El segundo estudio analizó el efecto de dos dosis de hirulog frente a heparina en 68 pacientes con IAM tratados con estreptocinasa⁷⁶. A los 90 min de iniciado el tratamiento la permeabilidad del vaso causante del infarto fue del 96% con la dosis baja de hirulog y del 79% con la dosis alta, frente a un 46% con la heparina ($p < 0,01$). La incidencia de flujo TIMI 3 fue del 85%, del 61% y del 31%, respectivamente ($p < 0,01$). El mejor resultado alcanzado con dosis bajas de hirulog en este estudio sugiere que una excesiva inhibición de la trombina en pacientes con IAM tratados con trombolíticos puede ser perjudicial.

En conjunto, los resultados de los estudios con hirulog y los resultados del estudio GUSTO IIB con hirudina parecen indicar que estos antitrombóticos consiguen un efecto mayor cuando se asocian a la estreptocinasa que cuando se administran con rt-PA.

Efegatran

Datos preliminares de un estudio angiográfico en 247 pacientes en el que se comparaban estreptocinasa y efegatran con t-PA y heparina sugieren índices de permeabilidad del 76% en el primer grupo y del 80% en el segundo, pero aún faltan los resultados del análisis definitivo⁷⁷.

Otras estrategias antitrombóticas experimentales consisten en la administración de agentes obtenidos también por recombinación genética similares a la proteína C activada y al inhibidor del factor tisular, que inhiben la coagulación, e inhibidores directos del factor X activado; de momento, sólo se han usado en modelos experimentales animales.

Antiplaquetarios

Avances en biología molecular han permitido conocer que la vía final común para la agregación plaquetaria es la integrina o glucoproteína IIb/IIIa plaquetaria (GP IIb/IIIa). Los fármacos que bloquean a este receptor se presentan como unos antiplaquetarios muy potentes e incluyen anticuerpos contra esta glucoproteína y péptidos o derivados que actúan como inhibidores competitivos, que se han estudiado clínicamente sobre todo en la angioplastia coronaria⁷⁸. Estudios experimentales con modelos caninos han demostrado que estos agentes aceleran la recanalización coronaria con el rt-PA, previenen la reoclusión y disminuyen el tamaño del infarto⁷⁹. En pacientes con IAM, se han realizado dos estudios con estos agentes: el TAMI 8 y el IMPACT-AMI (tabla 5) y otros están actualmente en curso (tabla 6).

Abciximab

El abciximab es el fragmento Fab del anticuerpo monoclonal c7E3 y bloquea de forma irreversible las glucoproteínas IIb/IIIa. El TAMI 8⁸⁰ fue el primer estudio piloto controlado que evaluó la seguridad de diferentes dosis de abciximab asociado a rt-PA, heparina y aspirina en 60 pacientes con infarto. Aunque no era el objetivo del estudio, la incidencia de isquemia recurrente fue menor en el grupo de tratamiento que en el grupo control (el 13 frente al 20%), especialmente en el grupo tratado con las dosis más altas de abciximab (9%). En los 46 pacientes a los que se practicó coronariografía antes del alta, la arteria responsable del infarto era permeable (TIMI 2 y 3) en el 92% de pacientes tratados frente a un 56% de los pacientes en el grupo control. Actualmente se están realizando estudios piloto con este fármaco: en uno de ellos⁸¹, la administración de abciximab con heparina y aspirina, pero sin trombolítico, logró una elevada tasa de permeabilidad coronaria, mientras que, en otros estudios, se combina el abciximab con dosis bajas de rt-PA (20 mg) con resultados esperanzadores. Por último, se está realizando actualmente el estudio SPEED, estudio piloto angiográfico del futuro ensayo GUSTO-IV, en el que se analiza la asociación de abciximab con r-PA.

Integrilin

Es un heptapéptido sintético que bloquea la GP IIb/IIIa. Su efecto asociado al rt-PA en pacientes con IAM fue analizado en el estudio IMPACT-AMI^{82,83}, en el que se aleatorizaron 132 pacientes en 6 grupos de diferentes dosis de integrilin y un grupo placebo; otros 48 pacientes fueron aleatorizados a recibir la dosis más alta de integrilin de la primera fase o placebo. Todos los pacientes recibieron rt-PA, heparina y ácido acetilsalicílico, siendo el objetivo primario la tasa de

TABLA 5

Resultados de los estudios clínicos más significativos realizados con nuevos antiplaquetarios como tratamiento coadyuvante a la trombólisis en el infarto agudo de miocardio

Estudio	Agentes	Permeabilidad	TIMI 3
TAMI 8 ⁸⁰	Abciximab + rt-PA	92% al alta	56%
IMPACT-AMI ⁸²	Integrilin + rt-PA	87% a los 90 min	69%

TABLA 6

Grandes estudios clínicos sobre trombolíticos que se están realizando actualmente

Nombre del estudio	n	Comparación
BIRD	2.336	Scu-PA frente a t-PA
HERO-2	17.000	Hirulog + estreptocinasa frente a heparina + estreptocinasa
ASSENT-2	16.500	TNK-TPA frente a t-PA
INTIME-2	18.000	n-PA frente a t-PA

flujo TIMI 3 a los 90 min. En la coronariografía practicada a los 90 min de la administración del trombolítico se observó la permeabilidad de la arteria responsable del infarto en un 87% de los pacientes que recibieron integrilin en comparación con un 69% de los que recibieron placebo ($p = 0,01$) y un flujo TIMI 3 en el 66% del primer grupo frente a un 39% en el grupo placebo ($p = 0,006$). La incidencia de hemorragia grave fue similar (el 4 frente al 5%, respectivamente).

Lamifiban

Es una molécula sintética, no peptídica. Recientemente se ha completado el estudio PARADIGM que ha evaluado la seguridad y eficacia del lamifiban en distintas dosis, comparado con placebo, como adyuvante a la trombólisis con rt-PA. Se trata de un ensayo angiográfico cuyo objetivo ha sido la permeabilidad y el grado de perfusión de la arteria responsable del infarto a los 90 min. Los resultados no se han publicado todavía.

Otros antiagregantes plaquetarios

También se han combinado con un trombolítico otros antiplaquetarios. Así, en un estudio⁸⁴, la *prostaglandina E₁* intracoronaria asociada a la estreptocinasa intracoronaria consiguió una reperfusión más rápida y menos reoclusión. Por otro lado, en el estudio TAMI 4, la *prostaciclina* intravenosa asociada al rt-PA no consiguió aumentar la permeabilidad a los 90 min⁸⁵. En otro estudio, el *Ridrogel*, un inhibidor de la síntesis de tromboxano A₂, no mejoró, al compararlo con la aspi-

rina, la permeabilidad ni la calidad del flujo a los 90 min⁸⁶.

Otra área de avance incluye la combinación de inhibidores de la GP IIb/IIIa y los inhibidores directos de la trombina. Así, en un modelo canino, la hirudina combinada con integrelín mejoró la eficacia y duración de los efectos fibrinolíticos⁸⁷.

PREVENIR EL DAÑO POR REPERFUSIÓN

De todos los tipos de daño por reperfusión descritos en modelos experimentales, los que probablemente se producen en humanos son dos: el aturdimiento miocárdico y el daño microvascular que lleva al fenómeno de «no reflujo» previamente discutido⁸⁸. Debido a que en la isquemia se liberan radicales libres del oxígeno, se ha estudiado el efecto de la administración de antioxidantes, quelantes del hierro y de una sustancia sintética portadora de oxígeno. A pesar de que los estudios realizados en animales eran prometedores, el estudio TAMI 9 no encontró beneficio en pacientes con IAM tratados con rt-PA que recibieron fluosol al compararlo con placebo⁸⁹. Están también en marcha estudios que evalúan el papel de la adenosina, la lidocaína, el halotano, la trimetazidina, la ranolazina, el HOE-642 y la denominada «solución polarizante» (suero glucosado, insulina y potasio) en este campo. Todos estos fármacos chocan con el grave inconveniente de la dificultad de evaluar clínicamente un posible efecto beneficioso de un determinado medicamento sobre este tipo de lesión. Por otra parte, algunos fármacos como el HOE-642, que han demostrado ser muy eficaces en modelos experimentales, deben administrarse antes de la oclusión coronaria, lo que dificulta mucho su aplicación clínica.

CONCLUSIONES

La reperfusión de la arteria responsable del infarto es el principal predictor de supervivencia tras la trombólisis en el IAM. A pesar de su demostrado beneficio, en el mejor de los casos el trombolítico restablece un flujo normal, en las arterias epicárdicas, en un 50% de los pacientes y, a nivel tisular, en sólo un 25%. El trombolítico «ideal» debería actuar en cuestión de minutos y conseguir en el 100% de casos la recanalización de la arteria responsable del infarto; debería actuar selectivamente sobre trombos recientes para disminuir el riesgo de hemorragia y debería evitar la reoclusión preservando la permeabilidad de la arteria; finalmente, no debería tener efectos colaterales y debería ser económico. Es evidente que los trombolíticos usados actualmente no reúnen todas estas condiciones y que los esfuerzos investigadores deben ir dirigidos a desarrollar trombolíticos más próximos al modelo ideal.

Mientras tanto, los esfuerzos en la práctica clínica diaria deben dirigirse a intentar disminuir el intervalo

de tiempo entre el inicio de los síntomas y la administración del tratamiento trombolítico, con programas de educación del público general y con estrategias intrahospitalarias que consigan disminuir los tiempos de tratamiento desde que el paciente ingresa en urgencias hasta que se le administra el trombolítico.

Por otro lado, los nuevos agentes antitrombóticos y antiplaquetarios, aunque todavía en fase de investigación, parecen tener un papel prometedor como coadyuvantes al tratamiento trombolítico en el IAM. Finalmente, la trombólisis del futuro, o cualquier otro tratamiento de reperfusión, deberá ir acompañado de un agente que disminuya el daño por reperfusión.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Wood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303: 897-901.
2. Braunwald E. Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction and improved survival: should the paradigm be expanded? *Circulation* 1989; 79: 441-444.
3. Rentrop KT, Blanke H, Karsch KR. Initial experience with transluminal recanalization of recently occluded infarct-related coronary artery in acute myocardial infarction: comparison with conventionally treated patients. *Clin Cardiol* 1979; 2: 92-105.
4. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397-402.
5. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349-360.
6. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-682.
7. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 1.650-1.652.
8. Bosch X, Fernández Avilés F, Bermejo García J, Curós A, Valentín V. Tratamiento del infarto agudo de miocardio no complicado. *Rev Esp Cardiol* 1994; 47 (Supl 1): 9-26.
9. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1.328-1.428.
10. Cragg DR, Friedman HZ, Bonema JD, Jaiyesimi IA, Ramos RG, Timmis GC et al. Outcome of patients with acute myocardial infarction who are ineligible for thrombolytic therapy. *Ann Intern Med* 1991; 115: 173-177.
11. Muller DW, Topol EJ. Selection of patients with acute myocardial infarction for thrombolytic therapy. *Ann Intern Med* 1990; 113: 949-960.
12. Bosch X, García Moll M, López-Bescós L, Pabón P, Fiol M, Ceniceros I et al. Utilización de trombolíticos en España: el estudio PRIAMHO. *Rev Esp Cardiol* 1996; 49 (Supl 3): 40.
13. Cabadés A, Marrugat J, Pavesi M, Loma A, Torrado E, Mancisidor X. Tiempo hasta la trombólisis en el IAM: el estudio PRIAMHO. *Rev Esp Cardiol* 1996; 49 (Supl 3): 40.
14. Lincoff AM, Topol EJ. Illusion of reperfusion: does anyone achieve optimal reperfusion during acute myocardial infarction? *Circulation* 1993; 87: 1.792-1.805.

15. Vogt A, Von Essen R, Tebbe U, Feuerer W, Appel KF, Neuhaus KL. Impact of early perfusion status of the infarct-related artery on short term mortality after thrombolysis for acute myocardial infarction: retrospective analysis of four German multicenter studies. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1.391-1.395.
16. Karagounis L, Sorensen SG, Menlove RL, Moreno F, Anderson JL. Does thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) perfusion grade 2 represent a mostly patent artery or a mostly occluded artery? Enzymatic and electrocardiographic evidence from the TEAM-2 study: Second Multicenter Thrombolysis Trial of Eminase in Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1-10.
17. Ito H, Tomooka T, Sakai N, Yu N, Higashino Y, Fujii K et al. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis: a predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 1.699-1.705.
18. Meijer A, Verheugt FW, Werter CJ, Lie KL, Van der Pol JM, Van Eenige MJ. Aspirin versus coumadin in the prevention of reocclusion and recurrent ischemia after successful thrombolysis: a prospective placebo-controlled angiographic study: results of the APRICOT study. *Circulation* 1993; 87: 1.524-1.530.
19. Ohman EM, Califf RM, Topol EJ, Candela R, Abbottsmith C, Ellis S, and the TAMI Study Group. Consequences of reocclusion after successful reperfusion therapy in acute myocardial infarction. *Circulation* 1990; 82: 781-791.
20. Reeder GS. Acute myocardial infarction: enhancing the results of reperfusion therapy. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 1.185-1.190.
21. Brodie BR, Grines CL, Ivanhoe R, Knopf W, Taylor G, O'Keefe J et al. Six-month clinical and angiographic follow-up after direct angioplasty for acute myocardial infarction: final results from the Primary Angioplasty Registry. *Circulation* 1994; 25: 156-162.
22. Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328: 673-679.
23. Lange RA, Hillis LD. Should thrombolysis or primary angioplasty be the treatment of choice for acute myocardial infarction? Thrombolysis. The preferred treatment [Clinical Debate]. *N Engl J Med* 1996; 335: 1.311-1.312.
24. Every NR, Parsons LS, Hlatky M, Martin JS, Weaver WD, for the Myocardial Infarction Triage and Intervention Investigators. A comparison of thrombolytic therapy with primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1996; 335: 1.253-1.260.
25. The Global Use of Strategies to Open occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 1.621-1.628.
26. LATE Study Group. Late assessment of thrombolytic efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet* 1993; 342: 759-766.
27. Estudio Multicentro Estreptocinasa Repúblicas de América del Sur Collaborative Group. Randomized trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1993; 342: 767-772.
28. International Society and Federation of Cardiology and World Health Organization Task Force on Myocardial Reperfusion. Reperfusion in acute myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90: 2.091-2.102.
29. Huber K, Maurer G. Thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Semin Thromb Hemost* 1996; 22: 15-26.
30. Herlitz J, Hartford M, Blohm M, Risénfors M, Karlsson BW, Holmberg S. Effect of a media campaign on delay times and ambulance use in suspected myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989; 64: 90-93.
31. MacCallum AG, Stafford PJ, Jones C, Vincent R, Pérez-Ávila C, Chamberlain DA. Reduction in hospital time to thrombolytic therapy by audit of policy guidelines. *Eur Heart J* 1990; 11 (Supl F): 48-52.
32. GREAT Group. Feasibility, safety and efficacy of domiciliary thrombolysis by general practitioners: Grampian Region Early Anistreplase Trial (GREAT). *Br Med J* 1992; 305: 548-553.
33. Rawles J, on behalf of the GREAT Group. Halving of mortality at 1 year by domiciliary thrombolysis in the Grampian Region Early Anistreplase Trial (GREAT). *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1-5.
34. The European Myocardial Infarction Project Group. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 383-389.
35. Simes RJ, Topol EJ, Holmes DR Jr, White HD, Rutsch WR, Vahanian A et al, for the GUSTO I Investigators. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion: importance of early and complete infarct artery reperfusion. *Circulation* 1995; 91: 1.923-1.928.
36. Van der Werf F, on behalf of the COBALT Investigators. Randomized study of continuous infusion versus double bolo administration of alteplase (rt-PA): the COBALT Trial [resumen]. Presented at the 69th Scientific Sessions of the American Heart Association. November 1996, New Orleans, Louisiana. *Circulation* 1996; 94 (Supl 1): 511.
37. Garabedian HD, Gold HK, Leinbach RC, Johns JA, Yasuda T, Kanke M et al. Comparative properties of two clinical preparations of recombinant human tissue-type plasminogen activator in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 599-607.
38. Transwell P, Seifried E, Su PC, Fenerer W, Rijken DC. Pharmacokinetics and systemic effects of tissue-type plasminogen activator in normal subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 155-162.
39. Weaver WD. The role of thrombolytic drugs in the management of myocardial infarction. *Eur Heart J* 1996; 17 (Supl 17): 9-15.
40. Martin U, Sponer G, Strein K. Differential fibrinolytic properties of the recombinant plasminogen activator BM 06.022 in human plasma and blood clot systems in vitro. *Blood Coag Fibrinolysis* 1993; 4: 235-242.
41. Smalling RW, Bode C, Kalbfleisch J, Sen S, Limbourg P, Forycski F, and the RAPID Investigators. More rapid, complete and stable coronary thrombolysis with bolo administration of reteplase compared with alteplase infusion in acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91: 2.725-2.732.
42. Bode C, Smalling RW, Kalbfleisch J, and the RAPID II Investigators. Randomized comparison of double bolo reteplase and front-loaded alteplase in patients with acute myocardial infarction (RAPID II). *Eur Heart J* 1995; 16 (Supl): 11.
43. Hampton J, Meyer-Sabellek W, Schröder R, Wilcox R, and the INJECT Trial Study Group. International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics (INJECT). Reteplase versus streptokinase in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26 (Supl): 87A.
44. Keyt BA, Paolini NF, Refino CJ, Berleau CJ, Nguyen H, Chow A et al. A faster-acting and more potent form of tissue plasminogen activator. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 3.670-3.674.
45. Cannon CP, McCabe CH, Gibson CM, Ghali M, Sequeira RF, McKendall GR, and the TIMI 10A Investigators. TNK-tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results from the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10A dose-ranging trial. *Circulation* 1997; 95: 351-356.
46. Thadani U. Lanoteplase: the INTIME Study. Proceedings from the Myocardial Reperfusion X: Concepts and Controversies. Anaheim: X Annual International Symposium, marzo 1997.
47. Agnelli G. Thrombolytic and antithrombotic treatment in myocardial infarction: main achievements and future perspectives. *Int J Cardiol* 1995; 49 (Supl): 77-87.
48. Witt W, Maass B, Baldus B, Hildebrand M, Donner P, Schleuning WD. Coronary thrombolysis with Desmodus salivary plasminogen activator in dogs: fast and persistent recanalization by intravenous bolo administration. *Circulation* 1994; 90: 421-426.
49. Collen D, Lu HR, Lijnen HR, Nelles L, Stassen JM. Thrombolytic and pharmacokinetic properties of chimeric tissue-type and urokinase-type plasminogen activators. *Circulation* 1991; 84: 1.216-1.234.

50. Lu HR, Wu Z, Pauwels P, Lijnen HR, Collen D. Comparative thrombolytic properties of tissue-type plasminogen activator (tPA), single chain urokinase-type plasminogen activator (uPA) and KIK2Pu (a tPA/uPA chimera) in a combined arterial and venous thrombosis model in the dog. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1.350-1.359.
51. Collen D, Dewerchin M, Rapold H, Lijnen HR, Stassen JM. Thrombolytic and pharmacologic properties of a conjugate of recombinant single chain urokinase-type plasminogen activator with a monoclonal antibody specific for cross-linked fibrin in a baboon venous thrombosis model. *Circulation* 1990; 82: 1.744-1.753.
52. Bode C, Meinhardt G, Runge MS, Freitag M, Nordt T, Arens M et al. Platelet-targeted fibrinolysis enhances clot lysis and inhibits platelet aggregation. *Circulation* 1991; 84: 805-813.
53. Vanderschueren SMF, Lijnen HR, Collen D. Properties of staphylokinase and its potential as a thrombolytic agent. *Fibrinolysis* 1995; 9 (Supl 1): 87-90.
54. Collen D, Van der Werf F. Coronary thrombolysis with recombinant staphylokinase in patients in the evolving myocardial infarction. *Circulation* 1993; 87: 1.850-1.853.
55. Vanderschueren SMF, Barrios L, Keresinchai P, Van den Heuvel P, Hermans L, Vrolix M et al. A randomized trial of recombinant staphylokinase versus alteplase for coronary artery patency in acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 2.044-2.049.
56. Collen D. Fibrin-selective thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Circulation* 1996; 93: 857-865.
57. Topol EJ, Califf RM, George BS, Kereiakes DJ, Rothbaum D, Candela RJ, and the TAMI Study Group. Coronary arterial thrombolysis with combined infusion of recombinant tissue-type plasminogen activator and urokinase in patients with acute myocardial infarction (TAMI-2). *Circulation* 1988; 77: 1.100-1.107.
58. Califf RM, Topol EJ, Stack RS, Ellis SG, George BS, Kereiakes DJ et al. Evaluation of combination thrombolytic therapy and timing of cardiac catheterization in acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction phase 5 randomized trial (TAMI-5). *Circulation* 1991; 83: 1.543-1.556.
59. The Urokinase and Alteplase in Myocardial Infarction Collaborative Group. Combination of urokinase and alteplase in the treatment of myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 1991; 2: 225-235.
60. Wall TC, Califf RM, George BS, Samaha JK, Kereiakes DJ, Worley SJ et al, for the TAMI-7 Study Group. Accelerated plasminogen activator dose regimens for coronary thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 482-489.
61. Bonnet JL, Bory M, D'Houdain F et al. Association of tissue plasminogen activator and streptokinase in acute myocardial infarction: preliminary data [resumen]. *Circulation* 1989; 80 (Supl 2): 343.
62. Grines CL, Nissen SE, Booth DC, Gurley JC, Chelliah N, Wolf R et al, and the Kentucky Acute Myocardial Infarction Trail (KAMIT) Group. A prospective, randomized trial comparing combination half-dose tissue-type plasminogen activator and streptokinase with full-dose tissue-type plasminogen activator. *Circulation* 1991; 84: 540-549.
63. Topol EJ. Thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. En: Agnelli G, editor. *Thrombolysis yearbook*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1995.
64. Zarich SW, Kowalchuk GJ, Weaver WD, Loscalzo J, Sassower M, Manzo K et al, for the PATENT Study Group. Sequential combination thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of the Pro-urokinase and tPA Enhancement of Thrombolysis (PATENT) Trial. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 374-379.
65. Fitzgerald DJ, Catella F, Roy L, Fitzgerald GA. Marked platelet activation in vivo following intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *Circulation* 1988; 77: 143-150.
66. Kerins DM, Roy L, Fitzgerald GA, Fitzgerald DJ. Platelet and vascular function during coronary thrombolysis with tissue-type plasminogen activator. *Circulation* 1989; 80: 1.718-1.725.
67. Topol EJ. Novel antithrombotic approaches to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 75 (Supl B): 27-33.
68. Weitz J. New anticoagulant strategies. *Drugs* 1994; 48: 485-497.
69. Cannon CP, McCabe CH, Henry TP, Schweiger MJ, Gibson RS, Mueller HS, and the TIMI-5 Investigators. A pilot trial of recombinant desulfatohirudin compared with heparin in conjunction with tissue-type plasminogen activator and aspirin for acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 5 trial. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 993-1.003.
70. Neuhaus KL, Von Essen R, Tebbe U, Jessel A, Heinrichs H, Maurer W et al. Safety observations from the pilot phase of the randomized r-Hirudin for Improvement of Thrombolysis (HIT-III) study. A study of the Arbeitsgemeinschaft Leitender Kardiologischer Krakenhausarzte (ALKK). *Circulation* 1994; 90: 2.147-2.152.
71. Martin U, Dorge L, Fischer S. Comparison of desulfatohirudin (REVASC) and heparin as adjuncts to thrombolytic therapy with reteplase in a canine model of coronary thrombosis. *Br J Pharmacol* 1996; 118: 271-276.
72. The GUSTO IIB Investigators. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335: 775-782.
73. Metz BK, Granger CB, White HD, Simes J, Topol EJ. Streptokinase and hirudin reduces death and reinfarction in acute myocardial infarction compared with streptokinase and heparin: results from GUSTO IIB [resumen]. Presented at the 69th Scientific Sessions of the American Heart Association. November 1996, New Orleans, Louisiana. *Circulation* 1996; 94 (Supl 1): 2.509.
74. Antman EM, for the TIMI 9B Investigators. Hirudin in acute myocardial infarction: Thrombolysis and Thrombin inhibition in Myocardial Infarction (TIMI) 9B Trial. *Circulation* 1996; 94: 911-921.
75. Lidón RM, Théroux P, Lesperance J, Adelman B, Bonan R, Duval D, Levesque J et al. A pilot, early angiographic patency study using a direct thrombin inhibitor as adjunctive therapy to streptokinase in acute myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89: 1.567-1.572.
76. Théroux P, Pérez-Villa F, Waters D, Lesperance J, Shabani F, Bonan R. Randomized double-blind comparison of two doses of Hirulog with heparin as adjunctive therapy to streptokinase to promote early patency of the infarct-related artery in acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91: 2.132-2.139.
77. Weaver WD, Fung A, Lorch G, Cambier P, Hansen D, Titus BG et al. Efgatran and streptokinase versus t-PA and heparin for treatment of acute myocardial infarction [resumen]. Presented at the 69th Scientific Sessions of the American Heart Association. November, 1996, New Orleans, Louisiana. *Circulation* 1996; 94 (Supl 1): 2.510.
78. The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330: 956-961.
79. Yasuda T, Gold H, Leinbach R. Lysis of plasminogen-activator resistant platelet-rich coronary artery thrombus with combined bolus injection of rt-PA and antiplatelet GPIIb/IIIa antibody. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1.728-1.735.
80. Kleiman NS, Ohman EM, Califf RM, George BS, Kereiakes D, Aguirre FV et al. Profound inhibition of platelet aggregation with monoclonal antibody 7E3 Fab after thrombolytic therapy. Results of the Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) 8 Pilot Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 381-389.
81. Gold HK, Garabedian HD, Dinsmore RE, Guerrero LJ, Cigarroa JE, Palacios IF et al. Restoration of coronary flow in myocardial infarction by intravenous chimeric 7E3 antibody without exogenous plasminogen activators: observations in animals and humans. *Circulation* 1997; 95: 1.755-1.779.
82. Ohman EM, Kleiman NS, Gacioch G, Worley SJ, Navetta FI, Tally JD et al, for the IMPACT-AMI Investigators. Combined accelerated tissue-plasminogen activator and platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin receptor blockade with Integrilin in acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 95: 846-854.

83. Ohman EM, Kleiman NS, Talley J, Gacioch G, Kereiakes D, Aguirre FV et al. Simultaneous platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade with accelerated t-PA in acute myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90: 1.564.
84. Sharma B, Wyeth RP, Giménez HJ, Franciosa JA. Intracoronary prostaglandin E1 plus streptokinase in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1986; 58: 1.161-1.166.
85. Topol EJ, Ellis SG, Califf RM, George BS, Stump DC, Bates ER et al, for the TAMI-4 Study Group. Combined t-PA and prostacyclin therapy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 877-884.
86. Tranchesi B, Pileggi F, Vercammen E, Van der Werf F, Vestræte M. Ridrogel does not increase the speed and rate of coronary re-canalization in patients with acute myocardial infarction treated with alteplase and heparin. *Eur Heart J* 1994; 15: 660-664.
87. Nicolini FA, Lee P, Rios G, Kottke-Marchant K, Topol EJ. Combination of platelet fibrinogen receptor antagonist and direct thrombin inhibitor at low doses markedly improves thrombolysis. *Circulation* 1994; 89: 1.802-1.809.
88. Kloner RA. Does reperfusion injury exist in humans? *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 537-545.
89. Wall TC, Califf RM, Blankenship J, Talley JD, Tannenbaum M, Schwaiger M et al. Intravenous Fluosol in the treatment of acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) 9 Trial. *Circulation* 1994; 90: 114-120.